

· 临床研究 ·

阿尔茨海默病患者行为精神症状与外周血单核细胞的相关性

高文超*, 吕继辉, 李沫, 郝智慧, 李文杰, 母海艳

(北京老年医院精神心理二科, 北京 100095)

【摘要】 目的 研究伴有痴呆的行为和精神症状(BPSD)阿尔茨海默病(AD)患者外周血单核细胞百分比及计数与BPSD的相关性。**方法** 入选2018年1月至10月北京老年医院精神心理二科AD患者74例,进行神经精神问卷(NPI)评估,根据NPI值分为BPSD组和无BPSD组,每组37例。采集静脉血,测定入院和治疗1个月时单核细胞百分比及单核细胞数。应用SPSS 19.0统计软件对数据进行处理。组间比较采用*t*检验或 χ^2 检验。相关性用Spearman相关分析。**结果** BPSD组相比无BPSD组患者入院时和治疗1个月时单核细胞百分比[(8.56±0.92)% *vs* (5.36±0.32)%;(5.54±0.41)% *vs* (5.33±0.33)%]和计数[(0.60±0.06)×10⁹/L *vs* (0.36±0.04)×10⁹/L;(0.38±0.03)×10⁹/L *vs* (0.35±0.04)×10⁹/L]均增高,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。单核细胞百分比(*r*=0.903)及计数(*r*=0.729)与NPI评分正相关。**结论** AD患者的精神行为症状与外周血单核细胞百分比及计数相关。

【关键词】 阿尔茨海默病;单核细胞;精神状态评定量表

【中图分类号】 R749.14

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.04.056

Correlation of monocyte parameters with behavioral and psychiatric symptoms in patients with Alzheimer disease

GAO Wen-Chao*, LYU Ji-Hui, LI Mo, HAO Zhi-Hui, LI Wen-Jie, MU Hai-Yan

(Second Department of Psychiatry and Psychology, Beijing Geriatric Hospital, Beijing 100095, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation of peripheral blood monocyte percentage and count with behavioral and psychiatric symptoms of dementia (BPSD) in patients with Alzheimer disease (AD). **Methods** A total of 74 AD patients admitted in our department from January to October 2018 were recruited in this study. According to the results of neuropsychiatric inventory (NPI), they were divided into BPSD group (*n*=37) and non-BPSD group (control, *n*=37). Their venous blood samples were harvested at administration and in 1 month after treatment for monocyte percentage and count. SPSS statistics 19.0 was used to perform the statistical analysis. Student's *t* test or Chi-square test was employed for comparison between groups, and Spearman correlation analysis was applied for the relationship. **Results** The BPSD group had significantly higher monocyte percentage [(8.56±0.92)% *vs* (5.36±0.32)%, (5.54±0.41)% *vs* (5.33±0.33)%] and count [(0.60±0.06)×10⁹/L *vs* (0.36±0.04)×10⁹/L, (0.38±0.03) *vs* (0.35±0.04)×10⁹/L] than the non-BPSD group at administration and in 1 month of treatment (*P*<0.05). The monocyte percentage (*r*=0.903) and count (*r*=0.729) were both positively correlated with NPI score. **Conclusion** The BPSD is correlated with monocyte percentage and count in peripheral blood of AD patients.

【Key words】 Alzheimer disease; monocytes; neuropsychiatric inventory

Corresponding author: GAO Wen-Chao, E-mail: 15201304227@163.com

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是发生于老年和老年前期、以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性疾病,约占老年痴呆的50%~70%^[1]。痴呆的行为和精神症状(behavioral and psychiatric symptoms of dementia, BPSD)是患者和照料者身心压力的主要来源,并且是导致患者住院和生活质量下降的重要因素。研究

表明AD患者中BPSD发生率约90%,主要包括妄想、幻觉、焦虑、抑郁、躯体和言语性攻击、无目的漫游、激越、脱抑制、叫喊等^[2]。有研究表明BPSD与炎症相关,AD患者外周血单核细胞吞噬能力受损,并由外周进入中枢神经系统^[3,4],同时分泌促炎因子而导致BPSD^[5]。为此本研究对AD患者外周血单核细胞与BPSD的相关性进行了分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2018 年 1 月至 10 月北京老年医院精神心理二科 AD 患者 74 例,根据神经精神问卷(neuro-psychiatric inventory,NPI)评估值分为 BPSD 组和无 BPSD 组,每组 37 例。纳入标准:符合世界卫生组织国际疾病分类-10(international classification of diseases-10,ICD-10)AD 诊断标准;白细胞数 $4\times 10^9/L\sim 10\times 10^9/L$;获得监护人知情同意。排除标准:各种急性慢性感染;组织坏死(急性心肌梗死、严重创伤、烧伤);恶性肿瘤;自身免疫疾病;应用可导致精神行为症状异常的基础药物。

1.2 方法

1.2.1 NPI 评估 所有受试者分别于入院及治疗 1 个月后应用 NPI 评估其有无精神症状及严重程度,评估内容包括妄想、幻觉、激越攻击、抑郁、焦虑、情感高涨、情感淡漠、脱抑制、激惹、异常行为、睡眠/夜间行为、食欲/进食障碍 12 个方面,总分 144 分,评分越高,BPSD 越重^[6]。

1.2.2 治疗 常规应用胆碱酯酶抑制剂、盐酸美金刚等促智药物,对患者慢性病进行正规治疗,在 BPSD 威胁到患者自身及周围人的人身安全时临时少量应用抗精神病药物,严重睡眠障碍应用镇静催眠药物。所有受试者均分别于入院及治疗 1 个月后抽取静脉血 5 ml,应用美国 ROCHECOBASE 601 全自动生化分析仪测定血常规,记录单核细胞计数及百分比。

1.2.3 认知功能评估 应用简易智能精神状态检查(mini mental state examination,MMSE)量表评估,内容包括时间定向、地点定向、语言即刻记忆、注意和计算、短时记忆、物理命名、语言复述、阅读理解、言语表达及图形描述。分数 0~30 分,分值越低,认知功能受损程度越重。

1.2.4 Charlson 合并症指数 Charlson 合并症指数(Charlson comorbidity index,CCI)是根据疾病的严重

程度和预后将多种不同临床情况分为 4 级:(1)心肌梗死、充血性心功能不全、周围血管疾病、痴呆、脑血管病、慢性肺疾病、结缔组织病、无并发症的糖尿病、溃疡、慢性肝病或肝硬化;(2)偏瘫、中到重度肾病、有并发症的糖尿病、肿瘤、白血病、淋巴瘤;(3)中到重度肝病;(4)恶性肿瘤转移、获得性免疫缺陷综合征。4 级评分分别为 1、2、3、6 分,患者伴随疾病种类得分相加即为 CCI 评分。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行处理。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料用例数(百分率)表示,组间比较用 χ^2 检验。相关性分析用 Spearman 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较

2 组患者年龄、性别、受教育年限、MMSE、CCI 评分等差异均无统计学意义($P>0.05$;表 1),具有可比性。

2.2 2 组患者治疗前后单核细胞百分比和计数比较

相比无 BPSD 组患者,BPSD 组患者入院时和治疗 1 个月时单核细胞百分比和计数均增高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。BPSD 组患者治疗 1 个月相比入院时单核细胞百分比和计数都降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。无 BPSD 组患者治疗 1 个月相比入院时单核细胞百分比和计数差异无统计学意义($P>0.05$;表 2)。

2.3 Spearman 相关分析

将 NPI 评分分别与单核细胞百分比、单核细胞计数、年龄、性别、受教育年限、MMSE、CCI 评分、服用抗精神病药、镇静催眠药物进行相关性分析,结果表明单核细胞百分比($r=0.903$)、单核细胞计数($r=0.729$)与 NPI 评分正相关,年龄、性别、受教育年限、MMSE、CCI 评分、是否应用抗精神病药物及镇静催眠药物与 NPI 评分无相关性($P>0.05$;表 3)。

表 1 2 组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups (n=37)

Group	Gender (male/female, n)	Age (years, $\bar{x}\pm s$)	MMSE (score, $\bar{x}\pm s$)	CCI (score, $\bar{x}\pm s$)	Length of education (year, $\bar{x}\pm s$)
BPSD	12/25	82.49±2.68	8.08±5.42	2.14±0.63	10.70±2.74
Non-BPSD	13/24	82.68±2.66	8.97±6.45	2.19±0.66	10.62±2.54
<i>t</i> / χ^2	0.060	-0.305	-0.644	-0.360	0.132
<i>P</i> value	0.806	0.761	0.522	0.720	0.895

BPSD: behavioral and psychiatric symptoms of dementia; MMSE: mini mental state examination; CCI: Charlson comorbidity index.

表 2 2 组患者治疗前后单核细胞百分比和计数比较

Table 2 Comparison of percentage and quantity of monocyte before and after treatment between two groups (n=37)

Group	Percentage of monocytes (%)		Count of monocytes (×10 ⁹ /L)	
	Admission	One month after treatment	Admission	One month after treatment
BPSD	8.56±0.92 [*]	5.54±0.41 ^{*#}	0.60±0.06 [*]	0.38±0.03 ^{*#}
Non-BPSD	5.36±0.32	5.33±0.33	0.36±0.04	0.35±0.04

BPSD: behavioral and psychiatric symptoms of dementia. Compared with non-BPSD group, ^{*}P<0.05; compared with admission, [#]P<0.05.

表 3 Spearman 相关分析 NPI 评分的影响因素

Table 3 Spearman correlation analysis of influencing factors of NPI

Factor	NPI	
	r	P value
Age	-0.014	0.905
Gender	-0.035	0.767
MMSE	0.104	0.380
CCI	0.074	0.529
Length of education	-0.074	0.530
Percentage of monocytes	0.903	<0.001
Quantity of monocytes	0.729	<0.001
Use of antipsychotics	0.211	0.071
Use of sedative-hypnotics	0.085	0.470

NPI: neuropsychiatric inventory; MMSE: mini mental state examination; CCI: Charlson comorbidity index.

3 讨 论

AD 病理表现为脑神经细胞外 β-淀粉样蛋白 (amyloid β-protein, Aβ) 沉积和细胞内神经原纤维缠结。有研究在 AD 患者大脑中发现病原体(如单纯疱疹病毒、肺炎衣原体、某些牙周致病菌等),提示病原体入侵可能是触发 Aβ 增多的始动因子,进而引起长期慢性炎症,导致 AD 发生^[7]。多项研究发现血清中某些抗病毒抗体^[8]以及抗牙周致病菌抗体^[9]滴度升高与 AD 发病密切相关,这些病原体潜伏于人体,在机体免疫力下降时可侵犯人体并激活免疫系统,但可能不会引起临床症状。某些病原体(如肺炎衣原体)可能随受感染的单核细胞进入大脑^[10]。

外周血单核细胞来源于骨髓造血干细胞,是组织巨噬细胞、抗原提呈细胞等的前体细胞。机体遭受某些感染时(多为病毒感染),单核细胞百分比升高,且能产生多种促炎或抗炎细胞因子。AD 患者受损的神经细胞及小胶质细胞可产生大量单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1),使大脑实质、脑脊液 MCP-1 浓度升高,外周单核细胞与 MCP-1 结合穿过血脑屏障进入大脑,识别并清除 Aβ^[11],同时产生促炎因子白细胞介素-6

(interleukin 6, IL-6)和 IL-23 等,可能引起中枢神经系统“二次炎症”^[12],也可能直接刺激神经细胞凋亡^[13]。这些细胞因子可被抗炎因子 IL-10 拮抗,但 AD 患者 IL-10 水平下降^[14],且外周血单核细胞吞噬能力受损^[4],故 Aβ 不能被有效清除,从而引起上述过程恶性循环,推进病程发展。

BPSD 在 AD 患者中普遍存在,症状有明显的波动性,在机体感染时更易出现。感染时外周产生的促炎因子如 IL-6 等可透过血脑屏障进入大脑,作用于神经细胞而引起精神行为症状^[15,16]。单核细胞进入大脑后产生促炎因子亦可引起精神症状,故 BPSD 与炎症密切相关。在 AD 小鼠模型中,应用醋酸格拉默可明显增加其大脑中 IL-10 浓度并改善脑功能^[17],提示降低颅内炎症反应可能对 BPSD 有效。

本研究发现,在无急慢性感染症状的 AD 患者中,与无 BPSD 的 AD 患者相比,BPSD 症状明显的 AD 患者单核细胞百分比明显升高。其机制可能为机体免疫力下降时,外周潜伏性感染的病原体侵入人体并激活免疫系统,引起单核细胞数增多,导致促炎因子生成增多并进入大脑引起 BPSD^[15,16]。且外周病原体可能随被感染的单核细胞进入脑实质,引起炎症反应^[10],致使 BPSD 产生。本研究结果表明,经过治疗后,患者 BPSD 减轻的同时单核细胞百分比亦有降低,而无 BPSD 患者单核细胞百分比无明显变化,BPSD 组单核细胞百分比及计数与 NPI 评分正相关,推测单核细胞可能参与 BPSD 的发病过程。

综上,AD 患者单核细胞可能参与 BPSD 的病理过程,BPSD 与外周血单核细胞百分比及计数成正相关,故伴 BPSD 的 AD 患者可针对其进行干预,但其临床效果有待验证。

【参考文献】

[1] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2013, 217-218.
Jia JP, Chen SD. Neurology [M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013, 217-218.

- [2] 解恒革, 王鲁宁, 于欣, 等. 北京部分城乡社区老年人和痴呆患者神经精神症状的调查[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(10): 829-832. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2004.10.001.
- Xie HG, Wang LN, Yu X, *et al.* Neuropsychiatric symptoms in dementia and elderly people in the community: results from the Beijing Dementia Cooperative Study[J]. Chin J Epidemiol, 2004, 25(10): 829-832. DOI: 10.3760/j.issn:0254-6450.2004.10.001.
- [3] Holmgren S, Hjorth E, Schultzberg M, *et al.* Neuropsychiatric symptoms in dementia — a role for neuroinflammation? [J]. Brain Res Bull, 2014, 108: 88-93. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2014.09.003.
- [4] Gu BJ, Huang X, Ou A, *et al.* Innate phagocytosis by peripheral blood monocytes is altered in Alzheimer's disease [J]. Acta Neuropathol, 2016, 132(3): 377-389. DOI: 10.1007/s00401-016-1596-3.
- [5] Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2009, 29(2): 247-264. DOI: 10.1016/j.iac.2009.02.002.
- [6] Cummings JL. The neuropsychiatric inventory: assessing psychopathology in dementia patients[J]. Neurology, 1997, 48(5 suppl 6): S6-S10. DOI: 10.1212/wnl.48.5_suppl_6.10s.
- [7] Miklosy J. Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease[J]. Expert Rev Mol Med, 2011, 13: e30. DOI: 10.1017/s146239941100-2006.
- [8] Noble JM, Scarmeas N, Celenti RS, *et al.* Serum IgG antibody levels to periodontal microbiota are associated with incident Alzheimer disease [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114959. DOI: 10.1371/journal.pone.0114959.
- [9] Mancuso R, Baglio F, Cabinio M, *et al.* Titers of herpes simplex virus type 1 antibodies positively correlate with grey matter volumes in Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2014, 38(4): 741-745. DOI: 10.3233/JAD-130977.
- [10] Macintyre A, Abramov R, Hammond CJ, *et al.* Chlamydia pneumoniae infection promotes the transmigration of monocytes through human brain endothelial cells[J]. J Neurosci Res, 2003, 71(5): 740-750. DOI: 10.1002/jnr.10519.
- [11] Saresella M, Marventano I, Calabrese E, *et al.* A complex pro-inflammatory role for peripheral monocytes in Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 38(2): 403-413. DOI: 10.3233/JAD-131160.
- [12] Saijo K, Winner B, Carson CT, *et al.* A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death[J]. Cell, 2009, 137(1): 47-59. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.038.
- [13] Glass CK, Saijo K, Winner B, *et al.* Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration [J]. Cell, 2010, 140(6): 918-934. DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.016.
- [14] Arosio B, Trabattoni D, Galimberti L, *et al.* Interleukin-10 and interleukin-6 gene polymorphisms as risk factors for Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2004, 25(8): 1009-1015. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2003.10.009.
- [15] Teeling JL, Perry VH. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: underlying mechanisms[J]. Neuroscience, 2009, 158(3): 1062-1073. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.07.031.
- [16] Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease[J]. Brain Behav Immun, 2004, 18(5): 407-413. DOI: 10.1016/j.bbi.2004.01.004.
- [17] Koronyo Y, Salumbides BC, Sheyn J, *et al.* Therapeutic effects of glatiramer acetate and grafted CD115 monocytes in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Brain, 2015, 138(Pt 8): 2399-2422. DOI: 10.1093/brain/awv150.

(编辑: 王彩霞)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广,促进医学事业的发展,本刊对符合下列条件的论文开设快速通道,优先发表:(1)国家、军队、省部级基金资助项目;(2)其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文;(3)相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文,作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件,即快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: www.mode301.cn

E-mail: zhldnqg@mode301.cn